

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-238139

(43)Date of publication of application : 30.08.1994

(51)Int.Cl.

B01D 71/68

B01D 71/44

(21)Application number : 05-048768

(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD

(22)Date of filing : 16.02.1993

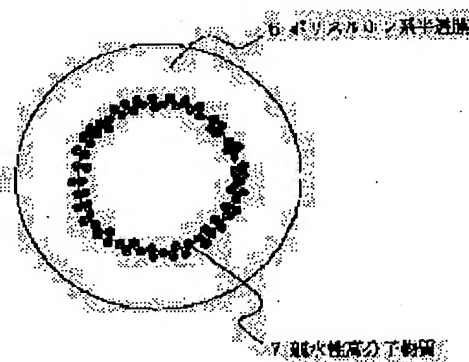
(72)Inventor : KURODA TORU
UWAZUMI TOSHIJI

(54) POLYSULFONE SEMIPERMEABLE MEMBRANE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain such a membrane having high water permeability, filtering performance and diffusing performance while maintaining good adaptability with blood by forming a coating layer consisting of a hydrophilic polymer material infusibilized with water on at least one surface of a polysulfone semipermeable membrane.

CONSTITUTION: A coating layer consisting of a hydrophilic polymer material 7 infusibilized with water is formed at least one surface of a polysulfone semipermeable membrane 6 consisting of polysulfone or ethersulfone. The hydrophilic polymer is soluble in water and crosslinked by physical or chemical treatment to make the polymer infusible in water, and for example, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, etc., are used. By forming a coating layer of the hydrophilic high molecular material 7 on at least one surface of the membrane, the hydrophilic high molecular material 7 exists very near the surface of the semipermeable membrane and maintained to prevent dissolution or isolation in water.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.01.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3366040

[Date of registration] 01.11.2002

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-238139

(43)公開日 平成6年(1994)8月30日

(51)Int.Cl.³

B01D 71/68
71/44

識別記号

庁内整理番号

9153-4D
9153-4D

FI

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全6頁)

(21)出願番号 特願平5-48768

(22)出願日 平成5年(1993)2月16日

(71)出願人 000116806

旭メディカル株式会社
東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

(72)発明者 黒田 徹

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(72)発明者 上住 敏士

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

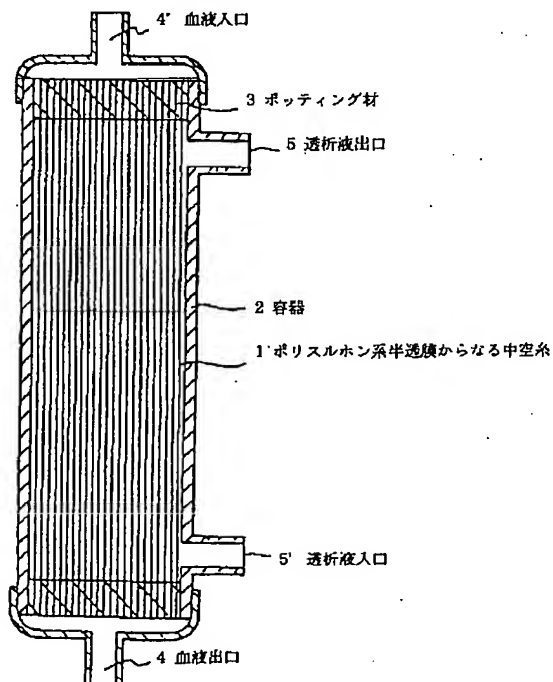
(74)代理人 弁理士 清水 猛 (外1名)

(54)【発明の名称】 ポリスルホン系半透膜およびその製造方法

(57)【要約】

【目的】 良好な血液適合性を維持しつつ、かつ高度の透水性能、濾過性能、拡散性能を保有するポリスルホン系半透膜を得る

【構成】 ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜であって、少なくともその一表面に水に対して不溶化された親水性高分子物質よりなる被覆層を形成したポリスルホン系半透膜、およびポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンを原料として製膜されたポリスルホン系半透膜の少なくとも一表面に親水性高分子を接触させた後、該親水性高分子を架橋することにより水に対して不溶化してポリスルホン系半透膜を製造する



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜であって、少なくともその一表面に水に対して不溶化された親水性高分子物質よりなる被覆層を形成することを特徴とするポリスルホン系半透膜。

【請求項2】 親水性高分子物質がポリビニルピロリドンおよび／またはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項1記載のポリスルホン系半透膜。

【請求項3】 ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンを原料として製膜されたポリスルホン系半透膜の少なくとも一表面に親水性高分子を接触させた後、該親水性高分子を架橋することを特徴とするポリスルホン系半透膜の製造方法。

【請求項4】 架橋する方法が放射線架橋および／または熱架橋であることを特徴とする請求項3記載のポリスルホン系半透膜の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ポリスルホン系半透膜およびその製造方法に関し、更に詳しくは、ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜の少なくとも一表面に対し、親水性高分子物質よりなる被覆層を形成させることにより、良好な血液適合性を維持したまま高透水性能、高濾過性能、高拡散性能を有するポリスルホン系半透膜およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、選択的な透過性を有する膜を利用する技術がめざましく進歩し、気体や液体の分離フィルター、医療分野に於ける血液透析器、血液濾過器、血液成分選択分離フィルター等広範な分野での実用化が進んでいる。

【0003】該膜の材料としては、セルロース系（再生セルロース系、酢酸セルロース系、化学変性セルロース系等）、ポリアクリロニトリル系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリエチレンビニルアルコール系、ポリアミド系等のポリマーが用いられてきた。

【0004】このうちポリスルホン系ポリマーは、その熱安定性、耐酸・耐アルカリ性に加え、製膜原液に親水化剤を添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから、半透膜素材として注目され研究が進められてきた（例えば、特公平2-18695号公報、特公平3-47127号公報、特開平4-300636号公

2

報）。

【0005】これら従前のポリスルホン系ポリマーの親水化技術は、いずれも製膜原液の段階でポリスルホン系ポリマーと親水性高分子物質を混合した後に製膜する方法であり、該方法が目的とするところの親水化による血液適合性向上に対してはある程度の効果はえられ低た。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従前の方法で親水化したポリスルホン系半透膜は、分画分子量の小さいものしか得られておらず、透水性能、濾過性能、拡散性能の低い膜でしかなく、そのため、ポリスルホン系半透膜において良好な血液適合性を維持しつつ、かつ高透水性能、高濾過性能、高拡散性能を発揮できる膜の開発が望まれていた。

【0007】

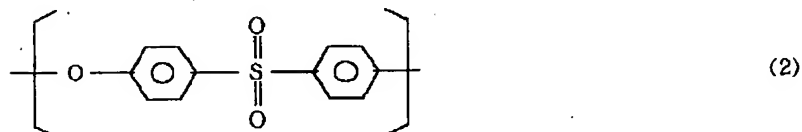
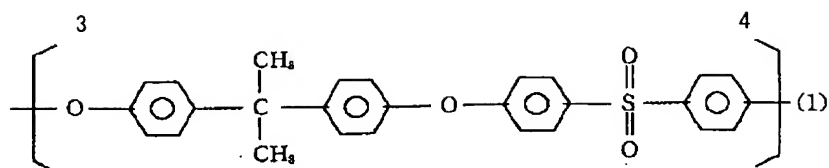
【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記したポリスルホン系半透膜が有する問題点を解決し、良好な血液適合性を維持しつつ、かつ高透水性能、高濾過性能、高拡散性能を保有するポリスルホン系半透膜を得ることを目標に鋭意研究し、その結果、ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜の少なくとも一表面に親水性高分子物質よりなる被覆層を形成させることにより、良好な血液適合性と驚くべき程高い透水性能、濾過性能、拡散性能を持った膜が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、ポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜であって、少なくともその一表面に水に対して不溶化された親水性高分子物質よりなる被覆層を形成することを特徴としたポリスルホン系半透膜であり、またポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンを原料として製膜されたポリスルホン系半透膜の少なくとも一表面に親水性高分子を接触させた後、該親水性高分子を架橋することを特徴とするポリスルホン系半透膜の製造方法である。限定されるものではなく、血液透析、蛋白分画、血漿分離等、その目的に照らして適切なものを選択すれば良い。

【0009】ここでいうポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンとは、通常式（1）、または式（2）の繰り返し単位を有するポリマーであり、官能基を有していたり、芳香族系がアルキル系になっていてもよく、とくに限定されるものではない。

【0010】

【化1】



また、半透膜とは、溶液または分散液中の一部の成分は通過するが他の成分は通過させない膜のことをいい、その使用目的、すなわち、血液透析、蛋白分画、血漿分離等の目的に合った分画特性のものを選択使用することができ、また、その形状、寸法等は特に限定されるものでなく、平膜状であっても中空糸状であってもよいが、中空糸状のものは膜面積当たりの占有体積を小さくできるので好んで用いられる。

【0011】中空糸状の場合、形状は通常円筒状の中空糸が用いられるが、円筒の外側面にフィンの付いた形状の中空糸も使用することができ、寸法は、膜厚が1~100μm、好ましくは5~50μm、内径が50~500μm、好ましくは100~300μm程度の中空糸が使用できる。

【0012】分画特性については、その用途により透析用であれば低分子量物質からアルブミンより小さい分子量の物質の透過性が高いもの、蛋白分画用であれば低分子蛋白が透過し、高分子蛋白や免疫複合体の様な物質が透過し難いもの、血漿分離用であれば血漿成分は透過するが血球成分は透過しないものなどが好適に用いられる。

【0013】また親水性高分子とは、水に可溶であり、かつ物理的処理および／または化学的処理により架橋し、それにより水に対し不溶化し得る物質をいい、例示すと、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、これらの中では、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリエチレングリコールが生体適合性改善の面から特に推奨しうるものである。

【0014】親水性高分子物質の分子量は、大きい方が架橋が進み易いが、水溶液にした時の粘度が高くなり取り扱いにくくなる。したがって、それらの分子量としては、500から100万、好ましくは1万から50万、更に好ましくは2万から40万が推奨しうるものである。

【0015】水に対し不溶化された親水性高分子物質とは、上記した親水性高分子が架橋され、更に高分子化した結果水に対する溶解性が失なわれるということであ

る。

【0016】また、少なくともその一表面に親水性高分子物質よりなる被覆層を有するという意味は、水に対し不溶化された親水性高分子物質がポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜が極めて表面近傍に存在して被覆層を形成し、水中に溶離あるいは遊離して行かない様に保たれている状態をいう。

【0017】これを模式図でしめすと図2のようになり、図中6はポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜断面を示し、7は親水性高分子物質を示す。この図は中空糸状半透膜の断面を示しており、その中空糸内表面に親水性高分子物質よりなる被覆層が形成されていることを示しており、これに対して、従来技術により製造された中空糸断面を模式図に示すと図3に示すが如きであり、従前の技術で製造した中空糸は親水性高分子物質が膜の表面だけでなく膜の構造全体に分布している。

【0018】本発明において、親水性高分子物質よりなる被覆層の存在部位は、膜の一方の表面に限定されることなく、他方の表面に存在しても差し支えない。

【0019】親水性高分子物質を半透性中空糸膜に接触させる方法は、親水性高分子を水または適当な溶剤、あるいはこれらの混合溶媒に溶解させた後半透性中空糸に接触させ、その後余分な溶液を適当な気体により吹き飛ばしてしまう方法、霧状にした親水性高分子溶液を半透性中空糸に吹き付ける方法等、公知のコーティング方法を使用することができ、また、上記した処理は、中空糸の状態で行なってもよいし、中空糸を容器に充填した透析器、蛋白分画用濾過器等モジュールの状態にした後に行なってもよい。

【0020】親水性高分子溶液の濃度は、親水性高分子物質の分子量、すなわち溶液にした場合の溶液粘度、架橋後の半透性中空糸の濾過性能等を考慮して任意に選択しうるが、0.01から10重量%、好ましくは0.05から5重量%、更に好ましくは0.1から1重量%の溶液濃度が推奨しうるものである。

【0021】親水性高分子物質を架橋させる方法を例示すると、γ線、X線等を用いる放射線架橋法、紫外線架

20

30

40

50

5

橋法、熱架橋法、架橋試薬を用いる方法あるいはこれらの組み合わせ等が挙げられ、また、架橋を促進させるため、種々の開始剤、開始助剤あるいは重合性モノマー、オリゴマー、ポリマー等を使用することもでき、上記した架橋法のうち、半透性中空系の膜構造に与える影響が少なく、残留試薬の問題が少ないことなどから放射線架橋法および／または熱架橋法が特に推奨しうるものである。

【0022】放射線架橋法のうちγ線を用いる場合、その線量の選択は親水性高分子の架橋の程度、素材の劣化の程度を考慮して任意に選定できるが、1から100kGy、好ましくは5から50kGy、更に好ましくは10から25kGyが推奨しうる線量であり、また、熱架橋法を用いる場合には、120℃から200℃程度の温度条件を用いるのが一般的であり、特に150℃から180℃の温度範囲が好ましい。

【0023】本発明のポリスルホン系半透膜は、中空系状の場合、その多数本を容器に接着固定したモジュールの形で使用されるのが一般的であり、以下、透析器を例にとり説明すると、図1は透析器の一例を示す模式図であり、ポリスルホン系半透膜中空系1は透析液出入口5、5'を有する容器2にその多数本が集束されポリウレタンの様なポッティング材3により端部が接着され、容器に固定される。

【0024】ポリスルホン系半透膜中空系1の中空部分は血液出入口4、4'に開放されており、血液はポリスルホン系半透膜中空系の内側を流れる構造になっており、ここでポリスルホン系半透膜中空系1の本数は1000から20000本、有効長は150から400mmの範囲が一般的であるがこの範囲に限定されるものではない。

【0025】透析液は入口5'から入り、ポリスルホン系半透膜中空系1の外表面に接触し、出口5から排出され、血液は入口4'から入り、ポリスルホン系半透膜中空系1内を通り透析された後出口4から排出されるという使い方が一般的である。血液はポリスルホン系半透膜中空系1の内面に接触するのであるが、ポリスルホン系半透膜中空系1内表面には親水性高分子物質の被覆層が形成されているのでポリスルホンおよび／またはポリエーテルスルホンよりなる半透膜構造体の素材そのものの表面と血液とが直接接触する頻度が低く抑えられ、結果

6

として、血液適合性が改善される。本発明のポリスルホン系半透膜においては親水性高分子物質は、膜の表面部分にのみ存在するので、その結果、従前の技術の如き親水性高分子物質が膜内部に分散して孔径を小さくしてしまうことがなく、高い透水性能、濾過性能、拡散性能を有する半透膜が得られる。

【0026】

【実施例】

(実施例1～6および比較例1～2) ポリスルホン(P-1700, UCC社製) 18部、ポリビニルピロリドン(K-90, 分子量36万) 5部、ジメチルアセタミド(以下、「DMAc」という。) 74. 5部、水2. 5部からなる紡糸原液を調整し、中空部に水を注入しながら5% DMAc水溶液を凝固液とする凝固浴中で中空系を紡糸し、得られた中空系を水洗し、グリセリンを付着させた後、乾燥し、該中空系を比較例1の原系とした。

【0027】上記紡糸原液組成からポリビニルピロリドン(以下「PVP」という。)を除いた以外は同様に紡糸原液を調整し、紡糸し、後処理し、得られた中空系を比較例2の原系とした。

【0028】比較例1の原系および比較例2原系を用い、図1に示す透析器をそれぞれ試作した。該透析器は、中空系の膜厚50μm、内径200μm、フィラメント数9400本、膜面積1. 5m²であり、この状態の透析器を比較例1および比較例2の試験に供した。

【0029】比較例2と同様の透析器に対して、親水性高分子としてPVPを用い以下の処理を行い各実施例1～6の試験に供する透析器を製造した。

【0030】PVPはK30(分子量4万)およびK40(分子量36万)を使用し、それぞれ表1に示す濃度の水溶液を調製し、それぞれの未処理透析器に対して血液入口4'から各々のPVP溶液200mlを800ml/分の流速で流した後、0. 2kg/cm²の圧縮空気で残存するPVP溶液を吹き飛ばして血液出口4から排出し、その後10kGyのγ線を照射し、次いで中空系の内側、外側すなわち容器2内部全体を水で充填して実施例1～6の試験に供する透析器とした。表1にその処理条件を示す。

【0031】

【表1】

7

8

	P V P 分子量	P V P濃度 (重量%)	r 線線量 (k G y)
実施例 1	4万	0.1	10
実施例 2	4万	1.0	10
実施例 3	4万	5.0	10
実施例 4	36万	0.02	10
実施例 5	36万	0.1	10
実施例 6	36万	1.0	10

以上の様にして作成した透析器を用いて実施例 1～6 および比較例 1～2として以下の試験を行なった。

【0032】 1) . 日本人工臓器学会の性能評価基準に従い、透水量（以下uFRと略す、単位はml/hr/mmHg）、クレアチニンおよびビタミンB₁₂（以下V 20 B₁₂）のクリアランス（膜間圧力0mmHgの時の値）を測定した。

【0033】 2) . 日本人工臓器学会の性能測定基準に準じミオグロビン（以下Mb）のクリアランス（但し膜間圧力0mmHgの時の値）を測定した。

【0034】 3) . 実施例 1～6、比較例 1～2と同様に作成した透析器より中空糸を切り出し、フィラメント

数100本、長さ150mmのミニモジュールを作成し、これにヘパリン添加ヒト新鮮血液10mlを1ml/minの流速で流し、ミニモジュールを通過した血液につき以下の分析を行なった。

a) 血小板数（電気抵抗検出法）

b) 血小板第4因子（以下PF-4、酵素免疫分析）
各透析器について測定した結果を表2に、ミニモジュールで測定した結果を表3に示す。

【0035】 表2および表3は比較例1の測定値を100とした場合の各々の実施例1～6の測定値を示す。

【0036】

【表2】

	u F R	クリアランス		
		クレアチニン	V B ₁₂	M b
実施例 1	540	112	110	181
実施例 2	412	105	108	178
実施例 3	363	111	107	173
実施例 4	518	113	109	185
実施例 5	403	107	111	171
実施例 6	371	109	112	165
比較例 1	100	100	100	100
比較例 2	542	114	111	183

【0037】

【表3】

9

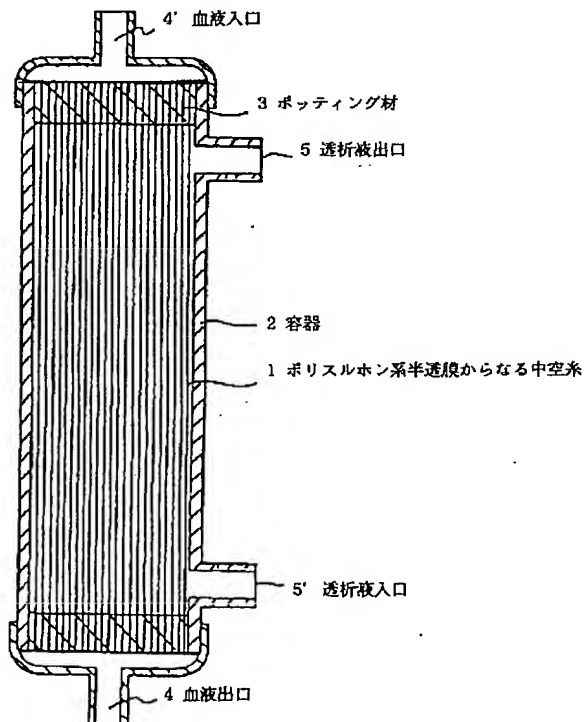
	血小板数	P F - 4
実施例 1	9 7	1 0 5
実施例 2	9 9	9 8
実施例 3	1 0 6	8 6
実施例 4	9 3	1 0 1
実施例 5	1 0 0	9 9
実施例 6	1 0 3	9 7
比較例 1	1 0 0	1 0 0
比較例 2	6 4	2 8 3

比較例 1 と比較例 2 との比較で P V P を紡糸原液に加えないと u F R およびクリアランス、特に高分子量物質である M b のクリアランスが高くなっていることが判明し（表 2）、しかしながら、血液適合性の点では血小板の付着量が多くなり、P F - 4 の放出も多くなってしまうことが判る（表 3）。これに対して、各実施例では、高い u F R、クリアランスを発現しつつ、かつ血液適合性も良好であることが判る（表 2、3）。

【0038】

【発明の効果】以上述べた如く、本発明によるポリスルホン系半透膜は、良好な血液適合性を維持しつつ、かつ

【図 1】



10

高透水性能、高濾過性能、高拡散性能を発揮する半透膜であり、また、本発明のポリスルホン系半透膜を用いて血液透析器、血液濾過器、血漿分離器等の医療用具を形成すると血液適合性の良好で、高い濾過、透析、分離性能を持った医療器具が得られた。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明のポリスルホン系半透膜からなる中空糸を用いた透析器の一例を示す模式図である。

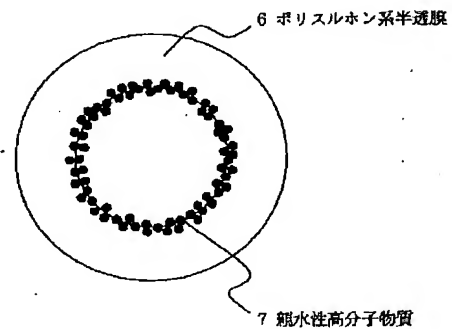
【図 2】本発明のポリスルホン系半透膜に於ける親水性高分子物質の存在状態の一例を示す断面模式図である。

【図 3】従来技術により製造されたポリスルホン系半透膜に於ける親水性高分子物質の存在状態の一例を示す断面模式図である。

【符号の説明】

- 1 ポリスルホン系半透膜からなる中空糸
- 2 容器
- 3 ポッティング材
- 4 血液出口
- 4' 血液入口
- 5 透析液出口
- 5' 透析液入口
- 6 ポリスルホン系半透膜
- 7 親水性高分子物質

【図 2】



【図 3】

